

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/082505 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B01D 71/68**,  
A61M 1/16, B01D 67/00, 69/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001483

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Februar 2005 (15.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 008 221.9  
19. Februar 2004 (19.02.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **MEMBRANA GMBH** [DE/DE]; Oehderstr. 28,  
42289 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WECHS, Friedbert**  
[DE/DE]; Bayernstr. 26, 63939 Wörth (DE). **GEHLEN,**  
**Arne** [DE/DE]; Schulstr. 17A, 63867 Johannesburg  
(DE). **VON HARTEN, Bodo** [DE/DE]; Am Walde 1,  
42119 Wuppertal (DE). **KRÜGER, Richard** [DE/DE];  
Mittelsudberger Strasse 10, 42349 Wuppertal (DE).  
**SCHUSTER, Oliver** [DE/DE]; Lindenbergrasse 91,  
58332 Schwelm (DE).

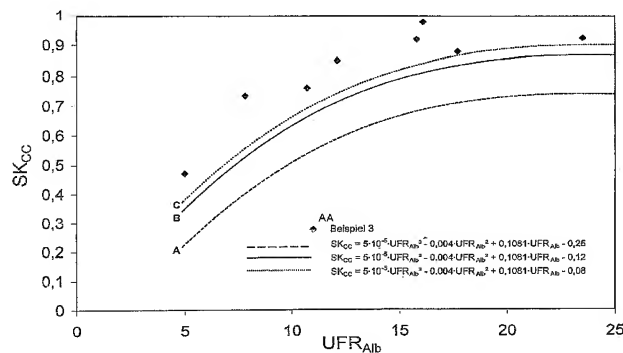
(74) Anwalt: **SCHRÖDER, Richard**; CPW GMBH, Kasinos-  
trasse 19-21, 42103 Wuppertal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIALYSIS MEMBRANE HAVING IMPROVED AVERAGE MOLECULAR DISTANCE

(54) Bezeichnung: DIALYSEMEMBRAN MIT VERBESSERTER MITTELMOLEKÜLENTFERNUNG



(57) **Abstract:** Hydrophilic semi-permeable hollow fibre membrane for treating blood, having an integrally asymmetrical structure based on a synthetic polymer. The hollow fibre membrane comprises a separation layer on the inner surface thereof and an open-pored supporting layer which is adjacent thereto, in addition to an ultrafiltration rate in an albumen solution of 5 - 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg). The hollow fibre membrane is devoid of pore-stabilising additional substances and has a sieving coefficient for albumen of a maximum of 0.005, and a sieving coefficient for cytochrome C, where for the ratio is  $SK_{cc} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 1,081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25$ . The invention also relates to a method for the production of said type of membranes according to a non-solubly induced coagulation process, wherein a spinning solution is extruded from a synthetic first polymer and, optionally, a hydrophilic second polymer by means of the annular gap of a hollow fibre nozzle in order to form a hollow fibre and at the same time, a coagulation medium as an inner filling through the central opening of the hollow fibre nozzle, said medium triggering the coagulation inside the hollow fibre. A separation layer is embodied on the inner side of the hollow fibre and the membrane structure. The method is characterised in that the inner filling contains a polyelectrolyte having negative charges.

(57) **Zusammenfassung:** Hydrophile semipermeable Hohlfasermembran zur Blutbehandlung mit integral asymmetrischer Struktur auf Basis eines synthetischen Polymers. Die Hohlfasermembran besitzt an ihrer Innenoberfläche eine Trennschicht und eine daran angrenzende offenporige Stützschiicht sowie eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung von 5 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/082505 A1



FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Die Hohlfasermembran ist frei von porenstabilisierenden Zusätzen und weist einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 auf sowie einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C, für den die Beziehung gilt  $SK_{cc} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 1,081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25$ . Verfahren zur Herstellung solcher Membranen nach einem Nichtlöser-induzierten Koagulationsprozess, bei der eine Spinnlösung aus einem synthetischen ersten Polymer sowie gegebenenfalls einem hydrophilen zweiten Polymer durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfa-den und gleichzeitig ein Koagulationsmedium als Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse extrudiert wird, das die Koagulation im Inneren des Hohlfadens auslöst, wodurch eine Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens sowie die Membranstruktur ausgebildet wird, wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält.

## Dialysemembran mit verbesserter Mittelmolekülferrnung

---

### Beschreibung:

Die Erfindung betrifft eine hydrophile, mit Wasser benetzbare semipermeable Hohlfasermembran auf Basis eines synthetischen ersten Polymers insbesondere zur Hemodialyse oder zur konventionellen Hemodiafiltration mit geringen Austauschvolumina, die über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2  $\mu\text{m}$  Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiçht besitzt und die eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich zwischen 5 und 25  $\text{ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  aufweist. Die Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Membran.

Bereits seit einer Reihe von Jahren werden bei der konventionellen Behandlung von Patienten mit chronischem Nierenversagen Membranen in der Hauptsache auf Basis cellulosischer Polymerer eingesetzt. Diese Membranen weisen relativ geringe Ultrafiltrationsraten auf und entfernen bei der Hemodialyse über diffusive Mechanismen im wesentlichen allein niedermolekulare Urämietoxine, d.h. sie besitzen eine niedrige Ausschlussgrenze, die die Elimination von Stoffen bis zu einer Größe von etwa 5000 Dalton ermöglicht.

In den letzten Jahren ist jedoch in zunehmendem Maße das Bestreben, bei der Hemodialyse neben den niedermolekularen nierengängigen Substanzen, d.h. Urämietoxinen und/oder urämischen Markern wie z.B. Harnstoff, Creatinin oder Phosphat insbesondere auch sogenannte Mittelmoleküle und insbesondere nie-

dermolekulare Proteine wie z.B.  $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_{2M}$ ) aus dem zu behandelnden Blut zu entfernen. Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, dass niedermolekulare Proteine Verursacher für Komplikationen während der Dialyse sind. So wird eine Ansammlung von  $\beta_{2M}$  im Blut als Ursache für Amyloidose und das Carpal Tunnel Syndrom gesehen. Derartige Mittelmoleküle lassen sich jedoch über diffusive Mechanismen nicht in effizienter Weise entfernen, weshalb angestrebt wird, die Permeabilität der Membranen für niedermolekulare Proteine zu erhöhen. Hierzu wurden in den letzten Jahren vornehmlich sogenannte High-Flux Dialysmembranen entwickelt, d.h. Dialysmembranen mit hohen Ultrafiltrationsraten für Wasser, die zur High-Flux Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration geeignet sind. Bei derartigen Anwendungen zur Blutbehandlung ist wesentlich die Entfernung großer Mengen von Wasser aus dem Blutkreislauf des Patienten. Gleichzeitig ist mit diesen Membranen eine konvektive Entfernung von sogenannten Mittelmolekülen möglich, wobei aber bei einer erhöhten Durchlässigkeit gegenüber niedermolekularen Proteinen oftmals die Gefahr eines erhöhten Verlusts wertvoller Blutbestandteile wie z.B. des Albumins besteht. Daher werden möglichst hohe Siebkoeffizienten für die niedermolekularen Proteine angestrebt, die im Idealfall bei dem maximal möglichen Wert von 1 liegen. Auf der anderen Seite sollen die Siebkoeffizienten für Albumin möglichst gering sein.

Während im Bereich der diffusionskontrollierten Hemodialyse mit niedrigen Ultrafiltrationsraten zum überwiegenden Teil Membranen auf Basis cellulosischer Polymerer eingesetzt werden, sind in den letzten Jahren für den Bereich der High-Flux Hemodialyse, aber auch für die Hemodiafiltration oder Hemofiltration vornehmlich synthetische Polymere wie z.B. Polyamide, Polyvinylalkohole, Ethylen-Vinylalkohol Copolymere, Polyether-Polyamid Blockcopolymere und wegen ihrer herausragenden physikochemischen Eigenschaften verstärkt technische Kunststoffe wie z.B. aromatische Sulfonpolymere, Polyphenylensulfide, Polyetherimide oder Polyetherketon untersucht worden und als Membranmaterial für Hohlfasermembranen zum Einsatz gelangt.

Derartige Membranen werden beispielsweise in der EP 305 787 beschrieben, Die Membranen der EP 305 787 sind aus einem ersten hydrophoben Polymer und einem hydrophilen zweiten Polymer aufgebaut und haben eine asymmetrische Struktur. Mit Ultrafiltrationsraten für Wasser mit mehr als  $250 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  sind sie für den Einsatz in der High-Flux Dialyse bis hin zur Hemofiltration geeignet. Die Porenstruktur der Membranen der EP 305 787 werden mit einer Glycerin/Wasser-Mischung stabilisiert und weisen dann Siebkoeffizienten für Albumin von etwa 0,001 und für  $\beta_{2M}$  von 0,6 bis 0,8 auf. Die Membranen besitzen einen aus drei Schichten zusammengesetzten Aufbau mit einer Trennschicht in Form einer dichten und relativ dünnen Haut, einer darunterliegenden Schicht mit Schwammstruktur und daran angrenzend einer dritten Schicht mit einer aus fingerförmigen, groben Poren bestehenden Struktur.

Die EP 344 581 beschreibt Membranen ohne Fingerporen und ohne asymmetrische Porengrößen für die Blutbehandlung, die Ultrafiltrationsraten von  $635 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  und darüber aufweisen und die die Entfernung gefährlicher Stoffe wie  $\beta_{2M}$  und den Rückhalt nützlicher Komponenten wie Albumin mit hoher Effizienz ermöglichen. Die Membranen der EP 344 581 bestehen aus einer Mischung eines Polyarylates mit einem Polysulfon und weisen über dem Membranquerschnitt eine homogene und gleichförmige fibrilläre Struktur auf. Die in der EP 344 581 offenbarten Membranen sind hydrophob und müssen nach den Angaben der EP 344 581 entweder vor der Trocknung mit Glycerin behandelt werden oder zunächst z.B. mit einem Alkohol gespült werden, der anschließend durch Wasser ersetzt wird.

Die EP 750 938 bezieht sich ebenfalls auf Membranen für den High-Flux Bereich, d.h. auf Membranen, die mit Ultrafiltrationsraten für Wasser von vorzugsweise mehr als  $500 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  eine sehr hohe Permeabilität für Wasser besitzen. Die Membranen der EP 750 938 haben sehr geringe Albuminpermeabilitäten und hohe Entfernungsraten für das niedermolekulare Protein  $\beta_2$ -Mikroglobulin. Auch

die EP 824 960 hat Membranen mit hohen Ultrafiltrationsraten für Wasser und verbesserter Permeation für  $\beta_2$ -Mikroglobulin zum Gegenstand.

Bei den genannten High-Flux Membranen, d.h. den Dialysemembranen mit hohen Ultrafiltrationsraten oberhalb von etwa  $250 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ , besteht jedoch oftmals die Gefahr, dass in der Anwendung starke Volumenstromschwankungen auftreten, die insbesondere bei älteren Patienten zu hohen Belastungen führen. Darüber hinaus wird bei High-Flux Dialysemembranen ein Risiko in der möglichen Rückfiltration aufgrund negativer Transmembrandrücke in Teilbereichen der Dialysatoren gesehen, bei der mit Pyrogenen kontaminiertes Dialysat auf die Blutseite strömen und insbesondere bei der Langzeitdialyse zu gefährlichen Reaktionen beim Patienten führen kann. Letztlich wird bei verschiedenen Anwendungen der Blutreinigung ein Vorteil in einer langsamen und schonenden Verringerung des Wasseranteils im Blut sowie einer langsamen Entfernung nierengängigen Substanzen aus dem Blut gesehen.

Daher besteht Bedarf an Hohlfasermembranen zur Blutreinigung mit moderaten Ultrafiltrationsraten unterhalb des High-Flux Bereichs, d.h. Ultrafiltrationsraten für Wasser unterhalb etwa 200 bis  $250 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  oder Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung im Bereich zwischen 5 und  $25 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ . Bei diesen Membranen zeigt sich jedoch eine Abhängigkeit der Durchlässigkeit für niedermolekulare Proteine von der Ultrafiltrationsrate. Mit einer Reduzierung der Ultrafiltrationsraten der Membranen nehmen auch die erreichten Siebkoeffizienten für niedermolekulare Proteine deutlich ab. Dies wird beispielsweise auch durch die in der EP 828 553 dargestellten Zusammenhänge belegt.

Die EP 828 553 offenbart integrale, mehrfach asymmetrische Membranen für den Einsatz in der Hemodialyse, der Hemodiafiltration oder der Hemofiltration, die aus in  $\epsilon$ -Caprolactam löslichen Polymeren aufgebaut sind. Die Membranen der EP 828 553 weisen einen dreischichtigen Aufbau auf mit einer dünnen Trennschicht, daran angrenzend einer schwammartigen grobporigen Stützschrift ohne Finger-

poren und einer sich an die Stüttschicht anschließenden dritten Schicht, deren Porengröße kleiner als die der Stüttschicht ist und die die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt. Gemäß den Beispielen der EP 828 553 werden zwar für Membranen im High-Flux Bereich, d.h. für Membranen mit Ultrafiltrationsraten für Wasser oberhalb von ca.  $250 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ , Siebkoeffizienten bis 0,8 für Cytochrom C erreicht, das ein Molekulargewicht von 12500 Dalton aufweist und vielfach als Markermolekül für  $\beta_2$ -Mikroglobulin verwendet wird. Im Beispiel 13 offenbart die EP 828 553 für eine solche High-Flux Membran mit einer Ultrafiltrationsrate für Wasser von  $600 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ , entsprechend einer Ultrafiltrationsrate für Albumin von  $50 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ , einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von 0,75 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von 0,05. Für Membranen im unteren bis mittleren Bereich der Ultrafiltrationsraten, d.h. mit einer Ultrafiltrationsrate für Wasser unterhalb von 250 bis  $300 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  bzw. einer Ultrafiltrationsrate für Albumin unterhalb von ca.  $25 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  liegen die maximal erzielten Siebkoeffizienten für Cytochrom C abhängig von der Ultrafiltrationsrate im Low-Flux Bereich bei maximal 0,37 und im mittleren Bereich der Ultrafiltrationsraten, d.h. im Middle-Flux Bereich mit einer Ultrafiltrationsrate für Wasser oberhalb ca. 150 bis  $200 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  bei höchstens 0,58.

Die EP 997 182 hat Hohlfasermembranen für die Blutreinigung mit einer Trennschicht an ihrer lumenseitigen Oberfläche zum Gegenstand, die auf Polysulfonen basieren und Polyvinylpyrrolidon u.a. zur Hydrophilierung enthalten. In den Beispielen der EP 997 182 werden Hohlfasermembranen beschrieben, die mit Ultrafiltrationsraten für Wasser im Bereich von 165 bis ca.  $200 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ , in dem abhängig von der Beschaffenheit der Membran Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung oberhalb von etwa  $15 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  angenommen werden können, zwar nicht für die Low-Flux Hemodialyse jedoch für konventionelle Hemodiafiltration mit geringen Austauschvolumina Verwendung finden können. Diese Membranen, die bei der Herstellung zur Stabilisierung der Porenstruktur mit einer wässrigen Glycerin/Wasserlösung behandelt worden sind, weisen in dem genannten

Ultrafiltrationsbereich bei geringen Siebkoeffizienten für Albumin Siebkoeffizienten für  $\beta_2$ -Mikroglobulin bis ca. 0,65 auf.

Die EP 716 859 offenbart Membranen mit einer homogenen Membranstruktur, d.h. mit einer Membranstruktur ohne Asymmetrie über dem Wandquerschnitt. Die Membranen basieren beispielsweise auf Polysulfon, Polyethersulfon oder Polyarylsulfon, wobei ein hydrophiles Polymer wie z.B. Polyvinylpyrrolidon oder Polyethylenglykol zur Erhöhung der Hydrophilie der Membranen zugesetzt wurde. Die Membranen der EP 716 859 werden nach der Koagulation und vor der Trocknung mit einer Glycerinlösung imprägniert, um die Membranstruktur bei der Trocknung zu erhalten. Für die so hergestellten Membranen werden gemäß den Beispielen Siebkoeffizienten für Albumin von kleiner 0,01 angegeben. Bei kleinen Filtratflüssen von 10 ml/min lassen sich Siebkoeffizienten für  $\beta_{2M}$  bis 0,88 erreichen. Die Ultrafiltrationsraten dieser Membranen für Blut, die von der Größenordnung Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung vergleichbar sind, liegen im Bereich zwischen 16,5 und 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg). Ein bei homogenen Membranen, bei denen die gesamte Membranstruktur an der Filtration teilnimmt, oftmals beobachteter Nachteil liegt in der Gefahr des Zusetzens der Porenstruktur mit den vom Blut abzutrennenden Bestandteilen. Eine Reduzierung dieser Gefahr ist durch eine Behandlung der Membran mit Glycerin oder ähnlichen Stoffen möglich, so dass auch aus diesem Grund bei derartigen Membranen eine Imprägnierung mit z.B. Glycerin erforderlich ist.

Die im Stand der Technik beschriebenen Membranen auf Basis synthetischer Polymerer sind, wenn das die Membran aufbauende Polymer allein aus einem hydrophoben Polymer besteht, nicht mit wässrigen Medien benetzbar. Dies hat zur Folge, dass sie entweder nicht vollständig getrocknet werden dürfen oder aber mit einer porenstabilisierenden Flüssigkeit wie beispielsweise Glycerin oder einem Polyethylenglykol zur Erzielung einer Benetzbarkeit und zur Stabilisierung der Membranstruktur gefüllt werden müssen. Ohne eine solche Stabilisierung nimmt die Permeabilität der Membran mit jedem Trocknungsvorgang kontinuierlich ab,



und die Trenncharakteristik der Membran verändert sich. Auch die aus dem Stand der Technik bekannten Membranen, die neben einem membranbildenden hydrophoben Polymer eine hydrophile Polymerkomponente enthalten, um eine ausreichende Benetzbarkeit der Membran mit Wasser zu gewährleisten, werden mit einem Porenfüller versehen, um eine Stabilisierung der Membrancharakteristik bei der Trocknung und zumindest eine nennenswerte Permeabilität für Mittelmoleküle bzw. niedermolekulare Proteine zu gewährleisten. Ohne eine solche Stabilisierung besitzen sie eine nur unzureichende Permeabilität für Mittelmoleküle bzw. niedermolekulare Proteine. Für mit einem Porenstabilisator versehene Membranen ergeben sich aber bei der Weiterverarbeitung und in der Anwendung Nachteile.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, für Blutreinigung geeignete Hohlfasermembranen mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung unterhalb von 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) zur Verfügung zu stellen, die ein gegenüber den Membranen des Stands der Technik verbessertes Trennverhalten aufweisen, so dass insbesondere eine effiziente Entfernung von niedermolekularen Proteinen aus dem zu behandelnden Blut bei gleichzeitigem hohem Rückhalt wertvoller Blutbestandteile ermöglicht wird. Die Membranen sollen mit diesen Ultrafiltrationsraten für die konventionelle Hemodialyse oder die konventionelle Hemodiafiltration, d.h. für Hemodiafiltrationsanwendungen mit geringen Austauschvolumen im Bereich von ca. 4 bis 12 Litern pro Behandlung geeignet sein. Darüber hinaus sollen die Membranen eine hohe mechanische Stabilität besitzen, auch nach Trocknung stabile Leistungseigenschaften aufweisen und eine problemlose Herstellung von Dialysatoren, die diese Hohlfasermembranen enthalten, ermöglichen und keine Porenstabilisatoren zur Stabilisierung der Membranstruktur bei der Trocknung benötigen.

Es ist des Weiteren Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung derartiger Hohlfasermembranen zur Verfügung zu stellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird zum einen durch eine hydrophile, mit Wasser benetzbare semipermeable Hohlfasermembran auf Basis eines synthetischen er-

sten Polymers insbesondere zur Hemodialyse oder zur Low Volume Hemodiafiltration gelöst, die über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2 µm Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt und die eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung  $UFR_{Alb}$  im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) aufweist, wobei diese Hohlfasermembran dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ohne Zusätze, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, und nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Albumin  $SK_{Alb}$  von höchstens 0,005 aufweist in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C,  $SK_{CC}$ , für den die Beziehung (1) gilt:

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25 \quad (1)$$

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird des Weiteren durch eine Verfahren zur Herstellung dieser Hohlfasermembranen gelöst, wobei das Verfahren die Schritte umfasst

- a. Herstellung einer homogenen Spinnlösung umfassend 12 bis 30 Gew.-% eines synthetischen ersten Polymers sowie gegebenenfalls weitere Additive in einem Lösemittelsystem,
- b. Extrusion der Spinnlösung durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden,
- c. Extrusion einer Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse, wobei die Innenfüllung ein Koagulationsmedium für das synthetische erste Polymer ist, welches ein Lösemittel sowie ein Nichtlösemittel für das synthetische erste Polymer umfasst,
- d. Inkontaktbringen der Innenfüllung mit der Innenseite des Hohlfadens zur Auflösung der Koagulation im Inneren des Hohlfadens und zur Ausbildung einer Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens und der Membranstruktur,

- e. Hindurchleiten des Hohlfadens durch ein Koagulationsbad, um gegebenenfalls die Ausbildung der Membranstruktur zu vervollständigen und um die Membranstruktur zu fixieren,
- f. Extraktion der so gebildeten Hohlfasermembran zur Entfernung des Lösemittelessystems sowie löslicher Substanzen,
- g. Trocknung der Hohlfasermembran,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält, wodurch eine Hohlfasermembran mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung  $UFR_{Alb}$  im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) und einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C,  $SK_{CC}$ , erhalten wird, für den die Beziehung (1) gilt:

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25. \quad (1)$$

Bevorzugt liegt die Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung dieser Membranen im Bereich von 10 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) und besonders bevorzugt im Bereich von 12 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg).

Die erfindungsgemäße bzw. die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Hohlfasermembran weist in einer bevorzugten Ausführungsform einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C auf, der der Beziehung (2)

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,12 \quad (2)$$

und in einer besonders bevorzugten bevorzugten Ausführungsform einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C, der der Beziehung (3)

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,08 \quad (3)$$

genügt. Die Beziehungen (1), (2), (3) des Siebkoeffizienten für Cytochrom C in Abhängigkeit von der Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung  $UFR_{Alb}$  sind in Figur 1 als Kurven 'A', 'B' und 'C' dargestellt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beträgt der Siebkoeffizient für Albumin höchstens 0,003. In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Hohlfasermembran einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C auf, für den die Beziehung (2)

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,12 \quad (2)$$

gilt. Im Rahmen der Erfindung besonders geeignet sind Hohlfasermembranen, die einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C aufweisen, für den die Beziehung (3) erfüllt ist:

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,08. \quad (3)$$

Generell gilt, dass der Siebkoeffizient für Cytochrom C stets kleiner oder gleich 1 sein muss. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfüllt der Siebkoeffizient für Cytochrom C  $SK_{CC}$  über eine der Bedingungen (1), (2) oder (3) hinaus die Bedingung (4)

$$SK_{CC} \leq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} + 0,14, \quad (4)$$

wobei gleichzeitig die Bedingung  $SK_{CC} \leq 1$  erfüllt sein muss.

Wie ausgeführt, nehmen mit einer Reduzierung der Ultrafiltrationsraten der Membranen auch die Siebkoeffizienten für niedermolekulare Proteine ab. Die Beziehungen (1), (2) und (3) spiegeln diese allgemeine Tendenz abnehmender Siebkoeffizienten für Cytochrom C,  $SK_{CC}$ , mit abnehmender Ultrafiltrationsrate in

Albuminlösung,  $UFR_{Alb}$ , wider. Dabei hat sich für die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen bzw. die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Hohlfasermembranen gezeigt, dass für solche Membranen mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung  $UFR_{Alb}$  im Bereich von 5 bis kleiner 12  $ml/(h \cdot m^2 \cdot mmHg)$ , d.h. für Low-Flux Hohlfasermembranen, die für die konventionelle Hemodialyse geeignet sind, die Siebkoeffizienten für Cytochrom C stets gleich oder größer als 0,4 sind. Andererseits zeigen erfindungsgemäße Hohlfasermembranen mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 12 bis 25  $ml/(h \cdot m^2 \cdot mmHg)$ , d.h. Hohlfasermembranen, die für die konventionelle Hemodiafiltration mit geringen Austauschvolumina geeignet sind, Siebkoeffizienten für Cytochrom C, die stets gleich oder größer als 0,6 sind.

Daher betrifft die Erfindung auch eine hydrophile, mit Wasser benetzbare, ein synthetisches erstes Polymer umfassende semipermeable Hohlfasermembran zur Blutreinigung mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 5 bis kleiner 12  $ml/(h \cdot m^2 \cdot mmHg)$ , wobei die Hohlfasermembran über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2  $\mu m$  Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ohne Zusätze, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, und nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,4 aufweist. Vorzugsweise besitzt diese Hohlfasermembran einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,47.

Des Weiteren betrifft die Erfindung auch eine hydrophile, mit Wasser benetzbare, ein synthetisches erstes Polymer umfassende semipermeable Hohlfasermembran zur Blutreinigung mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 12 bis 25  $ml/(h \cdot m^2 \cdot mmHg)$ , wobei die Hohlfasermembran über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten

Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2 µm Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ohne Zusätze, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, und nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,6 aufweist. Vorzugsweise besitzt diese Hohlfasermembran einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,7 und besonders bevorzugt einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,8.

Die erfindungsgemäßen Membranen weisen hervorragende Trenneigenschaften mit einer scharfen Trenncharakteristik auf. Sie ermöglichen eine herausragende Elimination von niedermolekularen Proteinen bei gleichzeitig hervorragendem Rückhalt von Albumin, ohne dass eine Stabilisierung der Poren durch Nachbehandlung der Membranen mittels eines flüssigen Porenstabilisators wie z.B. Glycerin oder Polyethylenglykol erfolgen muss. Auf Grund der scharfen Trenncharakteristik und des hervorragenden Rückhalts von Albumin kann sogar die Struktur bzw. Trennschicht der erfindungsgemäßen Membranen vergleichsweise offener ausgeführt werden, ohne dass die Siebkoeffizienten für Albumin die erfindungsgemäß geforderten Grenzen überschreiten. Hierdurch lassen sich gleichzeitig die Siebkoeffizienten für Cytochrom C weiter erhöhen, und die Elimination von niedermolekularen Proteinen wie z.B.  $\beta_2$ -Mikroglobulin kann weiter verbessert werden.

In der Regel zeigen die erfindungsgemäßen Membranen gleichzeitig einen verbesserten Pyrogenrückhalt. Für die Anwendung in der Dialyse ist die Frage relevant, inwieweit die zur Blutbehandlung eingesetzte Membran den Endotoxin- und Pyrogen transfer durch die Membranwand verhindert werden kann. Studien zufolge konnten in vielen Dialysezentren insbesondere auch in der Dialysierflüssigkeit Pyrogene nachgewiesen werden. Daraus resultiert nicht nur bei High-Flux Membranen, sondern auch bei Membranen mit geringeren

Ultrafiltrationsraten die Gefahr, dass Pyrogene oder biologisch aktive Endotoxinfragmente die Membranwand passieren können. Die erfindungsgemäßen Membranen sind im wesentlichen undurchlässig gegenüber dem Durchtritt von Pyrogenen, woraus sich für den Dialysepatienten ein höheres Maß an Sicherheit ergibt.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter einer integral asymmetrischen Membran eine Membran verstanden, bei der Trennschicht und Stützschrift aus dem gleichen Material bestehen und zusammen unmittelbar bei der Membranherstellung ausgebildet wurden, wodurch beide Schichten als integrale Einheit miteinander verbunden sind. Beim Übergang von der Trennschicht zur Stützschrift erfolgt allein eine Änderung in Bezug auf die Membranstruktur. Ausgehend von der Trennschicht ändert sich dann bei der integral asymmetrischen Membran in der Stützstruktur die Porengröße über der Wanddicke. Einen Gegensatz dazu bilden einerseits beispielsweise Composit-Membranen, die einen mehrschichtigen Aufbau aufweisen, indem auf einer porösen, oftmals mikroporösen Stützschrift oder Stützmembran in einem separaten Verfahrensschritt eine dichte Schicht als Trennschicht aufgebracht ist. Dies hat zur Folge, dass die Materialien, die die Stützschrift und die Trennschicht aufbauen, bei Composit-Membranen auch unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Einen Gegensatz bilden andererseits symmetrische Membranen oder homogene Membranen, bei denen die Größe der Membranporen über die Wand im wesentlichen gleichförmig ist, d.h. sich im wesentlichen nicht ändert. Integral asymmetrische Membranen bieten gegenüber symmetrischen, homogenen, also über die Wanddicke hinsichtlich der Porengröße gleichförmigen Membranen aufgrund der geringen Dicke der Trennschicht in der Regel den Vorteil einer deutlichen Verringerung des hydraulischen Widerstands und damit eines verbesserten konvektiven Transports insbesondere auch von Substanzen im Mittelmolekülbereich. Darüber hinaus erlauben sie eine unabhängige Steuerung der hydraulischen Permeabilität und der Trenncharakteristik der Membran.

Generell verhilft die Behandlung bzw. Beladung der Membranen des Stands der Technik mit z.B. Glycerin zwar zu einer Stabilisierung der Porenstruktur und wird bei Membranen nach dem Stand der Technik durchgeführt, um bestimmte Trennleistungen der Membran auch noch nach der für die Verarbeitung der Membranen notwendigen Trocknung zu gewährleisten. In der Weiterverarbeitung der Hohlfasermembranen zur Herstellung eines Dialysators ergeben sich mit glycerinhaltige Membranen jedoch Nachteile, so beispielsweise bei der üblichen Einbettung der Hohlfasermembranen in ein Einbettharz. Vielfach kleben die glycerinhaltigen Membranen aneinander, so dass das Einbettmaterial, z.B. Polyurethan, nicht in Zwischenräume zwischen den Hohlfasermembranen eindringen kann. Dies hat jedoch Undichtigkeiten in den Einbettungen zur Folge. Darüber hinaus ist vor einem Einsatz von Dialysatoren, die glycerinbeladene Membranen enthalten, d.h. vor dem Einsatz zur Blutreinigung eine aufwendige Spülung der Dialysatoren erforderlich, um die Membranen von Glycerin frei zu spülen. Des Weiteren dürfen diese Membranen nach dem Stand der Technik nach einer Entfernung des Glycerins nicht getrocknet werden, da hierdurch eine deutliche Verschlechterung der Trenncharakteristik und insbesondere eine starke Verringerung der Trennleistung im Bereich Mittelmoleküle, d.h. der niedermolekularen Proteine, hervorgerufen wird und darüber hinaus z.T. eine Verschlechterung des Benetzungsverhaltens resultiert.

Die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen hingegen sind auf Grund ihrer hydrophilen Eigenschaften auch nach einer Trocknung mit Wasser oder wässrigen Medien benetzbar. Sie weisen darüber hinaus ihre charakteristischen Trenneigenschaften nach einer Trocknung, d.h. im trockenen Zustand auch dann auf, wenn sie nicht nach der Extraktion und vor der Trocknung beispielsweise mit einer Glycerinlösung nachbehandelt wurden, d.h. auch wenn die Hohlfasermembranen im trockenen Zustand frei von Zusätzen sind, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, d.h. auch wenn im trockenen Zustand der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen die Poren in der Membranwand keine sie stabilisierende Zusätze enthalten. Gegenüber Membranen des Stands der Technik zeigen die



erfindungsgemäßen Membranen also eine stabile herausragende Trenncharakteristik und damit ein verbessertes Trennverhalten.

Natürlich kann die erfindungsgemäße Membran nach der Trocknung auch mit Glycerin beladen werden, sofern dies für zweckmäßig erachtet wird. Im Unterschied zu bekannten Hohlfasermembranen behält die erfindungsgemäße Hohlfasermembran ihre Eigenschaften mit einer scharfen Trenncharakteristik aber auch nach Entfernung des Glycerins und anschließender Trocknung. Wie ausgeführt, weist die erfindungsgemäße Hohlfasermembran ihre Eigenschaften nach Extraktion und Trocknung auf, selbst wenn vor der Trocknung keine Behandlung mit porenstabilisierenden Zusätzen erfolgt ist. In Bezug auf die scharfe Trenncharakteristik ist es darüber hinaus auch nicht von Belang, ob die Membran einer nachträglichen üblicherweise bei der Herstellung von Dialysatoren angewendeten Sterilisation unterzogen worden sind. Daher schließt die vorliegende Erfindung auch sterilisierte Membranen mit ein.

Die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen weisen eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) auf. Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung unterhalb von 5 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) genügen nicht für die Entfernung ausreichend großer Mengen von Wasser bei der Blutbehandlung in Verbindung mit einem konvektiven Transport der aus dem Blut zu entfernenden Stoffe. Bei Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung oberhalb 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) besteht hingegen - wie ausgeführt - die Gefahr, dass in der Anwendung starke Volumenschwankungen auftreten und darüber hinaus das Risiko einer möglichen Rückfiltration aufgrund negativer Transmembrandrücke in Teilbereichen der Dialysatoren besteht.

Bei dem die Membranstruktur der hydrophilen Hohlfasermembranen aufbauenden ersten Polymer handelt es sich erfindungsgemäß um ein synthetisches Polymer, das beim erfindungsgemäßen Verfahren in einer Konzentration von 12 bis 30 Gew.-% in der Spinnlösung enthalten ist. Dieses synthetische erste Polymer kann

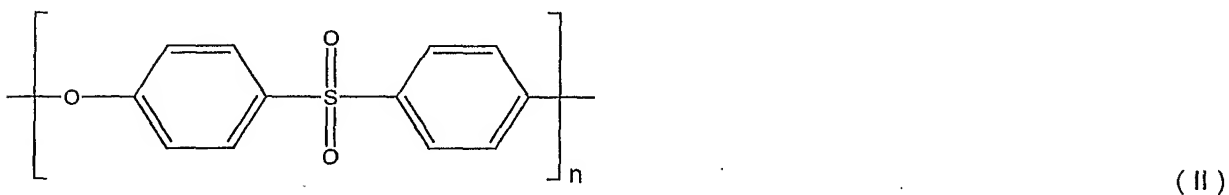
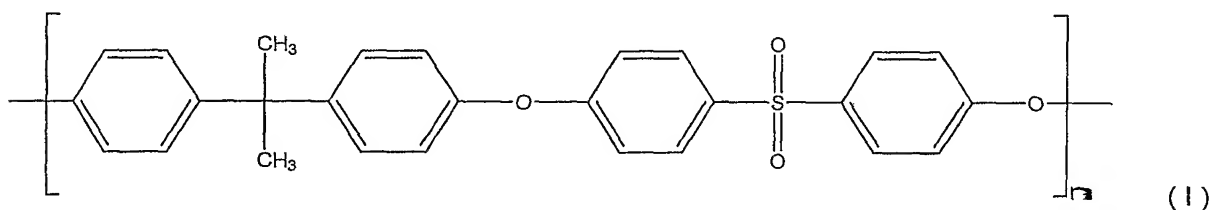
ein hydrophiles synthetisches Polymer sein oder auch eine Mischung verschiedener hydrophiler synthetischer Polymerer. So können z.B. hydrophile Polyamide, Polyvinylalkohole, Ethylen-Vinylalkohol Copolymere, Polyether-Polyamid Blockcopolymere, Polyethylenoxid-Polycarbonat Copolymere oder modifizierte, ursprünglich hydrophobe Polymere wie z.B. mit Sulfonsäuregruppen hydrophil modifizierte Polysulfone oder Polyethersulfone verwendet werden.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Membranen unter Verwendung eines hydrophilen ersten Polymers kann die Spinnlösung als weitere Komponente ein hydrophiles zweites Polymer enthalten, das in der Spinnlösung eine viskositätserhöhende Wirkung hat und/oder auch als Nukleierungsmittel und Porenbildner bei der Ausbildung der Membranstruktur fungiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen aufbauenden synthetischen ersten Polymer um ein hydrophobes erstes Polymer, das mit einem hydrophilen zweiten Polymer kombiniert ist. Im Falle der Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers hat das hydrophile zweite Polymer neben der Wirkung, im erfindungsgemäßen Verfahren die Viskosität der Spinnlösung zu erhöhen und/oder als Nukleierungsmittel und Porenbildner zu fungieren, auch die Aufgabe, die Hydrophilie der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen zu gewährleisten. Daher umfassen diese bevorzugten Hohlfasermembranen ein hydrophobes erstes Polymer und ein hydrophiles zweites Polymer.

Im Falle des Einsatzes eines hydrophilen zweiten Polymers beträgt dessen Konzentration in der Spinnlösung 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung. Bevorzugt beträgt die Konzentration des zweiten hydrophilen Polymer in der Spinnlösung 1 bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 bis 17 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung.

Für das erfindungsgemäße Verfahren können als synthetisches erstes Polymer solche Polymere verwendet werden, die eine gute Löslichkeit in polaren aprotischen Lösemitteln aufweisen und aus diesen unter Bildung asymmetrischer Membranen ausgefällt werden können. Als bevorzugte membranbildende, d.h. die Struktur der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen aufbauende hydrophobe erste Polymere werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung technische Kunststoffe aus der Gruppe der aromatischen Sulfonpolymere, wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, der Polycarbonate, Polyimide, Polyetherimide, Polyetherketone, Polyphenylensulfide, Copolymere oder Modifikationen dieser Polymere oder Mischungen dieser Polymere eingesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das hydrophobe erste Polymer ein Polysulfon oder ein Polyethersulfon mit dem in nachstehenden Formeln I und II dargestellten wiederkehrenden Moleküleinheiten



Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen kann im wesentlichen von den im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung von hydrophilen, mit Wasser benetzbaren semipermeablen Hohlfasermembranen aus einem synthetischen Polymer, die eine integral asymmetrische Struktur und eine Trennschicht an ihrer Innenseite aufweisen, ausgegangen werden. Derartige Ver-

fahren nach dem Stand der Technik werden beispielsweise in der EP 168 783, der EP 716 859, der EP 750 938, der EP 828 553 oder der EP 997 182 beschrieben, auf deren diesbezüglichen Offenbarungsgehalt an dieser Stelle ausdrücklich Bezug genommen wird. Ausgehend beispielsweise von den dort beschriebenen Verfahren wird zur Ausbildung einer Hohlfasermembran mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C, für den die erfindungsgemäßen Beziehungen in Abhängigkeit von der  $UFR_{Alb}$  gelten, nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Innenfüllung eingesetzt, die einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält.

Erfindungsgemäß beträgt die Konzentration des synthetischen ersten Polymers in der Spinnlösung 12 bis 30 Gew.-%. Unterhalb einer Konzentration von 12 Gew.-% ergeben sich Nachteile bei der Durchführung des Spinnprozesses und hinsichtlich der mechanischen Stabilität der hergestellten Hohlfasermembran. Andererseits weisen Membranen, die aus Spinnlösungen mit mehr als 30 Gew.-% des synthetischen ersten Polymers erhalten werden, eine zu dichte Struktur und zu geringe Permeabilitäten auf. Vorzugsweise enthält die Spinnlösung 15 bis 25 Gew.-% des synthetischen ersten Polymers. Das synthetische erste Polymer kann auch Additive wie z.B. Antioxidantien, Nukleierungsmittel, UV-Absorber und dergleichen enthalten, um die Eigenschaften der Membranen in gezielter Weise zu modifizieren.

Als hydrophiles zweites Polymer werden vorteilhafterweise langkettige Polymere eingesetzt, die auf der einen Seite eine Kompatibilität zu dem synthetischen ersten Polymer aufweisen, und die über wiederkehrende polymere Einheiten verfügen, die an sich hydrophil sind. Vorzugsweise ist das hydrophile zweite Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, wie z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, Carboxymethylcellulose oder eine Modifikation oder ein Copolymer dieser Polymere. Besonders bevorzugt ist Polyvinylpyrrolidon. Es ist in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch möglich, Mischungen von verschiedenen hydrophilen Polymeren einzusetzen und

insbesondere Mischungen von hydrophilen Polymeren mit unterschiedlichen Molekulargewichten, z.B. Mischungen von Polymeren, deren Molekulargewicht sich um den Faktor 5 oder mehr unterscheidet.

Ein wesentlicher Anteil des hydrophilen zweiten Polymers wird bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen aus der Membranstruktur ausgewaschen. Mit Blick auf die hydrophilen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen und ihre Benetzbarkeit ist es im Falle der bevorzugten Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers als synthetisches erstes Polymer jedoch erforderlich, dass ein bestimmter Anteil des hydrophilen zweiten Polymers in der Membran verbleibt. Im Falle der bevorzugten Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers als synthetischem ersten Polymer weisen die fertigen Hohlfasermembranen daher das hydrophile zweite Polymer bevorzugt in einer Konzentration im Bereich zwischen 1 bis 15 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 3 und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Hohlfasermembran, auf. Das hydrophile zweite Polymer kann darüber hinaus in der fertigen Membran noch chemisch oder physikalisch modifiziert werden. So kann beispielsweise Polyvinylpyrrolidon nachträglich durch Vernetzung wasserunlöslich gemacht werden.

Das einzusetzende Lösemittelsystem ist auf das verwendete synthetische erste Polymer sowie gegebenenfalls auf das zweite hydrophile Polymer abzustimmen. Erfindungsgemäß umfasst das zur Herstellung der Spinnlösung eingesetzte Lösemittelsystem polare aprotische Lösemittel wie insbesondere Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon oder  $\epsilon$ -Caprolactam oder Mischungen dieser Lösemittel untereinander geeignet. Das Lösemittelsystem kann weitere Cosolventien enthalten, im Falle der Verwendung von  $\epsilon$ -Caprolactam haben sich Butyrolacton, Propylencarbonat oder Polyalkylenglykol bewährt. Darüber hinaus kann das Lösemittelsystem Nichtlöser für das Polymer wie z.B. Wasser, Glycerin, Polyethylenglykole oder Alkohole wie Ethanol oder Isopropanol enthalten.

Nach Entgasung und Filtrierung zur Entfernung von nicht gelösten Partikeln wird die homogene Spinnlösung durch den Ringspalt einer üblichen Hohlfadendüse zu einem Hohlstrahl extrudiert. Durch die in der Hohlfadendüse coaxial zum Ringspalt angeordnete zentrale Düsenöffnung wird eine Innenfüllung extrudiert, die ein Koagulationsmedium für das hydrophobe erste Polymer ist und die gleichzeitig das Lumen des Hohlstrahls stabilisiert.

Die Innenfüllung, d.h. das innere Koagulationsmedium besteht aus einem der zuvor genannten Lösemittel, vorzugsweise einem der auch im Lösemittelsystem der Spinnlösung eingesetzten Lösemittel, oder dem zur Herstellung der Spinnlösung eingesetzten Lösemittelsystem sowie notwendigerweise einem Nichtlöser. Dieser Nichtlöser soll die Koagulation des synthetischen ersten Polymers auslösen, das gegebenenfalls vorhandene hydrophile zweite Polymer jedoch vorzugsweise lösen. Sofern im Lösemittelsystem ein Nichtlöser enthalten ist, kann es sich bei dem in der Innenfüllung enthaltenen um denselben Nichtlöser handeln, wobei natürlich zur Erzielung einer ausreichenden Fällwirkung die Nichtlöserkonzentration in der Innenfüllung gegenüber derjenigen im Lösemittelsystem erhöht ist. Für die Innenfüllung kann jedoch auch ein anderer Nichtlöser als für das Lösemittelsystem eingesetzt werden. Der eingesetzte Nichtlöser kann auch aus mehreren verschiedenen Nichtlöserkomponenten zusammengesetzt sein.

Erfindungsgemäß enthält die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen, wobei der Polyelektrolyt in der Innenfüllung in gelöster Form vorliegt. Unter einem Polyelektrolyten mit negativen Festladungen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Polymer verstanden, das funktionelle Gruppen mit negativen Ladungen enthält oder solche Gruppen in einem hinreichend basischen Medium ausbilden kann, wobei die funktionellen Gruppen kovalent an das Polymer gebunden sind. Dadurch sind zwangsläufig auch die negativen Ladungen kovalent und damit fest an das Polymer gebunden.

Wichtig ist, dass der erfindungsgemäß verwendete Polyelektrolyt mit negativen Festladungen tatsächlich ein Polymer mit den vorstehend definierten Eigenschaften ist, also ein Molekül, in dem eine große Zahl, vorzugsweise mindestens einige hundert und besonders bevorzugt mindestens einige tausend Monomereinheiten kovalent verknüpft sind, wodurch ein Molekulargewicht resultiert, das vorzugsweise im Bereich  $> 7\,000$  Dalton und besonders bevorzugt im Bereich von  $> 70\,000$  Dalton liegt. Der Einsatz von niedermolekularen Elektrolyten mit negativen Festladungen in der Innenfüllung, wie z.B. von Zitronensäure, deren drei Säuregruppen drei negative Ionen bilden können, führt zu Membranen, die keine erhöhte Trennschärfe aufweisen. Ebenso ist es wichtig, dass der erfindungsgemäß eingesetzte Polyelektrolyt negative Festladungen besitzt. Setzt man der Innenfüllung Polyelektrolyte mit positiven Festladungen zu, wie z.B. ein Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Methacrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid, resultieren Membranen, die ebenfalls keine erhöhte Trennschärfe aufweisen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen ausgewählt aus der Gruppe der Polyphosphorsäuren, Polysulfonsäuren oder Polycarbonsäuren, und von letzteren insbesondere Homo- und Copolymere der Acrylsäure. Besonders wirksam hinsichtlich der Verbesserung des Trennverhaltens der Hohlfasermembranen haben sich teilvernetzte Acrylsäuren, Copolymere aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Copolymere aus Acrylsäure und Vinylpyrrolidon und Copolymere aus Acrylsäure, Vinylpyrrolidon und Laurylmethacrylat erwiesen.

Eine besonders ausgeprägte Erhöhung der Trennschärfe wird beobachtet, wenn der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen so ausgewählt wird, dass er in der als Fällungsmittel wirkenden Innenfüllung vollständig löslich ist, nicht aber in den einzelnen Komponenten der Innenfüllung. Ferner wird eine besonders ausgeprägte Erhöhung der Trennschärfe beobachtet, wenn der erfindungsgemäß eingesetzte Polyelektrolyt mit negativen Festladungen so ausgewählt wird, dass er in Kontakt mit der Spinnlösung ausfällt.

Vorzugsweise liegt der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen in der Innenfüllung in einer Konzentration von 0,01 bis 5 Gew.-% vor, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung. Unterhalb einer Konzentration von 0,01 Gew.-% lässt sich die erfindungsgemäße scharfe Trenncharakteristik nicht mehr erreichen. Bei einer Konzentration des erfindungsgemäß eingesetzten Polyelektrolyten oberhalb von 5 Gew.-% ist hingegen die Löslichkeit des Additivs in der Innenfüllung und damit auch eine ausreichende Spinnstabilität nicht mehr gewährleistet. Darüber hinaus führen Konzentrationen oberhalb von 5 Gew.-% oftmals zu einer Reduzierung der Permeabilitäten der Membranen. Besonders bevorzugt beträgt die Konzentration des Polyelektrolyten mit negativen Festladungen 0,05 bis 1 Gew.-%.

Die Fällwirkung der Innenfüllung muss so ausgelegt sein, dass es an der Innenseite, d.h. an der dem Lumen zugewandten Seite der Hohlfasermembran, zur Ausbildung einer Trennschicht und einer daran in Richtung auf die Außenseite der Hohlfasermembran angrenzenden Stützschicht kommt. In Kombination mit der Zugabe des Polyelektrolyten mit negativen Festladungen zur Innenfüllung lassen sich erstmals die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen herstellen, die auch nach einer Trocknung und ohne vorherige Behandlung mit einem die Poren in der Membranwand stabilisierenden Zusatz wie z.B. Glycerin die erfindungsgemäß geforderte scharfe Trenncharakteristik mit insbesondere hohen Siebkoeffizienten für Cytochrom C aufweisen. Es wird vermutet, dass der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen Einfluss auf die Ausbildung der Trennschicht und insbesondere auf die Ausbildung der Poren in der Trennschicht in Richtung einer engeren Porengrößenverteilung sowie auch Einfluss auf die Oberflächenpolarität der Membran hat. Letzteres wirkt sich in Richtung einer veränderten Sekundärmembran beim Einsatz der erfindungsgemäßen Membranen aus. Es wird des Weiteren vermutet, dass die Änderungen in Bezug auf die Trennschicht auch Ursache für die höhere Sicherheit der erfindungsgemäßen Membranen gegen Pyrogendurchtritt sind.



Dabei ist der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen in der Trennschicht physikalisch gebunden. Dies bedeutet, dass besagter Polyelektrolyt nicht chemisch in der Trennschicht der erfindungsgemäßen Membran gebunden ist. Die physikalische Bindung des Polyelektrolyten in der Trennschicht ist so stabil, dass weder das bei der nasschemischen Herstellung der Membran unvermeidliche Waschen, oder Extrahieren, noch das Sterilisieren oder der Einsatz der erfindungsgemäßen Membran zu einem nennenswerten Verlust der Membran an Polyelektrolyt oder gar zu einer an Polyelektrolyt freien Membran führt. Ohne sich auf die folgende Erklärung festlegen lassen zu wollen wird vermutet, dass Verhakungen und Verschlaufungen der Polymerketten des Polyelektrolyten mit den Polymerketten des membranbildenden Polymers, wie sie z.B. während des erfindungsgemäßen Verfahrens dadurch zustande kommen, dass der in Schritt b) gebildete lösemittehaltige Hohlfa den an seiner Innenseite mit der polyelektrolythaltigen Innenfüllung in Kontakt gebracht wird, den Polyelektrolyten stabil in der Trennschicht der erfindungsgemäßen Membran verankern.

Über geeignete Nachweismethoden wie z.B. ESCA/XPS, IR-spektroskopischer Nachweise wie Fourier Transform Infrarotspektroskopie (FTIR-ATR) oder durch Umsetzung der sauren Polyelektrolyte mit basischen Farbstoffen lässt sich feststellen, dass bei den mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Hohlfasermembranen der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen in der Trennschicht enthalten ist. Der wesentliche Teil der Stützschi c t ist hingegen im wesentlichen frei von dem Polyelektrolyten mit negativen Festladungen.

Abhängig von der gewünschten Struktur der an die Trennschicht angrenzenden Stützschi c t bzw. im Bereich der äußeren Oberfläche der Hohlfasermembran durchläuft in einer bevorzugten Ausführungsform der Hohlfa den nach seinem Austritt aus der Hohlfa dendüse zunächst noch einen Luftspalt durchlaufen, bevor er in ein äußeres Koagulationsbad eintaucht und durch dieses hindurchgeleitet wird. Dabei ist der Luftspalt besonders bevorzugt mit Wasserdampf klimatisiert und temperiert, um hierdurch definierte Bedingungen vor Beginn einer Koagulation

an der Außenseite des Hohlfadens einzustellen, z.B. durch eine dosierte Aufnahme von Nichtlöser aus der klimatisierten Atmosphäre, wodurch eine verzögerte Vorkoagulation stattfindet. Die diffusiv induzierte Koagulation kann dann in dem äußeren Fällbad, das vorzugsweise temperiert und vorzugsweise ein wässriges Bad ist, vervollständigt und die Membranstruktur fixiert werden. Das äußere Koagulationsbad kann aber auch allein noch die Aufgabe haben, die Membranstruktur zu fixieren und bereits für eine Extraktion der Hohlfasermembran zu sorgen, wenn der Hohlfaden vor Eintauchen in das äußere Fällbad aufgrund der Fällwirkung der Innenflüssigkeit von innen nach außen durchgefällt ist. Anstelle der Verwendung eines die Koagulation an der Außenseite verlangsamenden klimatisierten Luftspalts kann auch direkt in ein äußeres Koagulationsbad extrudiert werden, das eine geringere Fällwirkung ausübt als die Innenfüllung.

Im Anschluss an die Koagulation und die Fixierung der Membranstruktur wird die so entstandene Hohlfasermembran extrahiert, um sie von Resten des Lösemittelsystems und weiterer löslicher organischer Substanzen zu befreien. Bei Verwendung eines hydrophilen zweiten Polymer wird bei der Extraktion in der Regel auch ein wesentlicher Anteil des hydrophilen zweiten Polymers entfernt. Im Falle der Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers verbleibt aber zur Gewährleistung einer genügenden Hydrophilie und Benetzbarkeit ein Anteil des hydrophilen zweiten Polymers in der erfindungsgemäßen Membran. Vorzugsweise beträgt die Konzentration an hydrophilem zweiten Polymer dann 1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der erfindungsgemäßen Membran und besonders bevorzugt 3 bis 10 Gew.-%.

Nach der Extraktion werden die Hohlfasermembranen getrocknet, gegebenenfalls texturiert, um die Austauschigenschaften der Hohlfasermembranen im späteren Bündel zu verbessern, und letztlich nach den üblichen Verfahren z. B. auf eine Spule gewickelt oder zu Bündeln mit geeigneter Fadenzahl und Länge verarbeitet. Vor der Herstellung der Bündel können zu den Hohlfasermembranen auch Beilegfäden z.B. in Form von Multifilamentgarnen gegeben werden, um so für eine

Beabstandung der Hohlfasermembranen untereinander und für eine bessere Umströmbarkeit der einzelnen Hohlfasermembranen zu sorgen.

Es ist auch möglich, das in der erfindungsgemäßen Hohlfasermembran verbliebene hydrophile zweite Polymer z.B. durch Bestrahlung und/oder Anwendung von Hitze zu vernetzen, um es unlöslich zu machen und ein Auswaschen des hydrophilen Polymers in der späteren Anwendung zu vermeiden. Hierzu können die üblichen aus dem Stand der Technik bekannten Methoden angewendet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Hohlfasermembran erstreckt sich die Stützschrift von der Trennschrift ausgehend über im wesentlichen die gesamte Wand der Hohlfasermembran und weist eine schwammartige Struktur auf, die frei von Fingerporen ist. Solche Membranen besitzen gegenüber Membranen mit kavernenartigen, großen Poren, d.h. mit einer Struktur mit Fingerporen, eine höhere mechanische Festigkeit auf. Hierdurch können geringere Wandstärken und daraus resultierend ein größerer Bereich in Bezug auf die hydraulische Permeabilität der erfindungsgemäßen Membranen realisiert werden.

Vorzugsweise beträgt der Innendurchmesser der erfindungsgemäßen Membranen 100 bis 500  $\mu\text{m}$  und besonders bevorzugt 150 bis 300  $\mu\text{m}$ . Die Wandstärke liegt bevorzugt zwischen 10 und 60  $\mu\text{m}$  und besonders bevorzugt zwischen 25 und 45  $\mu\text{m}$ .

In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung schließt sich an die schwammartige Stützschrift an der der Trennschrift abgewandten Seite eine Schicht an, deren Poren eine im Vergleich zu den Poren in der Stützschrift geringere Porengröße aufweisen bzw. in der die Porengröße in Richtung auf die Außenseite abnimmt oder die Struktur der schwammartigen Stützschrift verdichtet sich im äußeren Bereich der Membranwand zur äußeren Oberfläche hin. Membranen mit derartigen Porenstrukturen werden in der EP 828 553 beschrieben, auf

deren Offenbarungsgehalt, wie bereits ausgeführt wurde, ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die Erfindung soll anhand der im folgenden beschriebenen Beispiele näher erläutert werden.

In den Beispielen wurden folgende Methoden zur Charakterisierung der erhaltenen Membranen angewandt:

#### Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung, Siebkoeffizienten für Cytochrom C und Albumin

Die Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung (BSA-Lösung), im folgenden  $UFR_{Alb}$  genannt, sowie die Siebkoeffizienten für Cytochrom C,  $SK_{CC}$ , und für Albumin,  $SK_{Alb}$ , werden in Anlehnung an die DIN 58 353 Teil 2 vorgenommen.

Als Prüflösung wird eine phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) mit 50 g/l Rinderserumalbumin (BSA) und 100 mg/l Cytochrom C eingesetzt. Die Rezeptur der PBS-Lösung entstammt dem Deutschen Arzneimittelbuch (DAB 10, 1. Nachtrag 1992 VII.1.3 "Phosphat-Pufferlösung pH 7,4, natriumchloridhaltige R"). Die Messung erfolgt an Hohlfasermembranmodulen mit einer effektiven Membranfläche von ca. 250 cm<sup>2</sup> und einer effektiven Hohlfasermembranlänge von 180 mm. Die Messungen werden bei 37 °C durchgeführt. Über eine erste Pumpe an der Einlaufseite des Membranmoduls wird ein Volumenstrom  $Q_B$  durch die Hohlfasermembranen von 200 ml/(min·m<sup>2</sup>) und durch Regelung einer zweiten Pumpe an der Auslaufseite des Membranmoduls im Verhältnis zur ersten Pumpe an der Einlaufseite ein Filtratfluss  $Q_F$  über die Membranwand von 10 ml/(min·m<sup>2</sup>) eingestellt. Der sich als Folge des Filtratflusses  $Q_F$  einstellende Transmembrandruck TMP wird während der Messung erfasst.

Die  $UFR_{Alb}$  ergibt sich nach der folgenden Formel:

$$UFR_{Alb} = \frac{Q_F \cdot 60}{TMP \cdot 0,75} \text{ [ml/(h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg)]},$$

mit

$Q_F$  = Filtratfluss, bezogen auf 1 m<sup>2</sup> effektive Membranfläche in [ml/(min·m<sup>2</sup>)]

TMP = Transmembrandruck in [hPa]

Die Bestimmung der Siebkoeffizienten SK erfolgt nach der Formel:

$$SK = \frac{2 \cdot c_F}{c_{ST} + c_R},$$

mit

$c_F$  = Konzentration des Albumins bzw. des Cytochrom C im Filtrat

$c_{ST}$  = Stammkonzentration des Albumins bzw. des Cytochrom C

$c_R$  = Konzentration des Albumins bzw. des Cytochrom C im Retentat.

Die Konzentration von BSA wird mit einer Methode von Boehringer Mannheim mittels eines Automatic Analyzers für klinische Chemie wie z.B. des Hitachi 704 Automatic Analyzers bestimmt. Als Testprinzip wird eine Bromcresolgrün-Methode verwendet. Auch Cytochrom C wird mittels des Hitachi 704 bestimmt. Zur Eliminierung der Störung der Extinktion für Cytochrom C bei der Wellenlänge  $\lambda = 415$  nm durch BSA muss zunächst eine Verdünnungsreihe von BSA in PBS von 0 bis ca. 80 g/l BSA vermessen werden und der Steigungsfaktor der Geraden aus der Extinktion bei  $\lambda = 415$  nm über der Konzentration BSA ermittelt werden. Der Korrekturfaktor ergibt sich aus dem Steigungsfaktor und der aktuellen Konzentration  $c_{ST}$  für BSA in der Probe.

**Vergleichsbeispiel 1**

Zur Herstellung einer Spinnlösung wurden 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,68 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 31,98 Gew.-%  $\epsilon$ -Caprolactam, 31,98 Gew.-%  $\gamma$ -Butyrolacton und 3,36 Gew.-% Glycerin bei einer Temperatur von ca. 100°C intensiv gemischt. Die resultierende homogene Lösung wurde auf ca. 60°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 62°C temperiert war. Zur Ausbildung von Lumen und innenliegender Trennschicht wurde durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung gefördert, die aus  $\epsilon$ -Caprolactam / Wasser im Gewichtsverhältnis 55:45 bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: ca. 55°C; 80 % relative Luftfeuchte) geführt, in einem auf ca. 55 °C temperierten Wasser enthaltenden Fällbad ausgefällt und fixiert, mit ca. 90 °C warmem Wasser gewaschen und schließlich bei ca. 90°C getrocknet. Es resultiert eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von ca. 0,2 mm und einer Wanddicke von ca. 0,035 mm.

**Beispiel 1**

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 1 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst war. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Gemisch aus  $\epsilon$ -Caprolactam/Wasser vorgelegt und in diesem Gemisch das Acrylidone ACP 1005 gelöst.

In Tabelle 1 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 1 und aus Beispiel 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 1	-	13,1	0,002	0,305
Beispiel 1	0,5 Gew.-% ACP 1005	14,4	0,001	0,846

Wie Tabelle 1 zeigt, entsteht durch den Zusatz des Polyelektrolyten zur Innenfüllung eine Hohlfasermembran, die eine beträchtlich erhöhte Selektivität für die Trennung von Albumin und Cytochrom C aufweist.

### Vergleichsbeispiel 2

Zur Herstellung einer Polyethersulfonmembran wurde aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 4,75 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K90, Fa. ISP), 68,62 Gew.-% Dimethylacetamid (DMAC) und 7,63 Gew.-% Glycerin durch intensives Rühren bei einer Temperatur von ca. 70 °C eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die resultierende Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer auf 45 °C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 30 Gewichtsteilen DMAC, 65 Gewichtsteilen Wasser und 5 Gewichtsteilen Glycerin bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in auf 70 °C temperiertem Wasser ausgefällt und fixiert, mit ca. 90 °C warmem Wasser gewaschen und schließlich bei ca. 90°C getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm. Die Eigenschaften der so erhaltenen Hohlfasermembran sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

### Beispiel 2

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 2 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im Dimethylacetamid verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 2 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 2 und aus Beispiel 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 2	-	11,7	0,002	0,211
Beispiel 2	0,5 Gew.-% ACP 1005	12,6	0,001	0,830

### Beispiele 3a - h

In einem Rührbehälter wurde aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser unter intensivem Rühren bei einer Temperatur von ca. 70°C eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, filtriert, entgast und dem Ringspalt einer auf 45°C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Zur Ausbildung von Lumen und in-



nenliegender Trennschicht wird durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine aus NMP und Wasser bestehende Innenfüllung gefördert.

Es wurden acht verschiedene Membranen mit unterschiedlichen Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung hergestellt. Hierzu wurde die Zusammensetzung der Innenfüllung hinsichtlich der Gewichtsanteile NMP:Wasser stufenweise im Bereich von 45:55 bis 52:48 variiert. Außer NMP und Wasser war in der Innenfüllung ein Zusatz von jeweils 0,1 Gew.-%, bezogen auf ihr Gewicht, des Polyelektrolyten Rohagit S hv (Fa. Degussa/Röhm) gelöst. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde jeweils zuerst das Rohagit S hv im NMP verteilt, nach Zugabe von Wasser bei ca. 70 °C gelöst und anschließend auf 30°C abgekühlt.

Der jeweilige ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf ca. 70 °C temperierten Wasserbad ausgefällt. Nach Waschen mit 80 °C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultieren Hohlfasermembranen mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm. In Tabelle 3 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Beispielen 3a - h zusammengefasst.

Tabelle 3

Membran aus	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Beispiel 3a	5,0	0,001	0,470
Beispiel 3b	7,8	0,001	0,734
Beispiel 3c	10,7	0,001	0,760
Beispiel 3d	12,1	0,001	0,850
Beispiel 3e	15,8	0,000	0,920
Beispiel 3f	16,1	0,001	0,980
Beispiel 3g	17,7	0,001	0,870
Beispiel 3h	23,5	0,001	0,920

Die  $SK_{CC}$  der Beispiele 3a - h sind in der Figur 1 über der  $UFR_{Alb}$  dargestellt. Wie erkennbar ist, liegen die erhaltenen Werte für  $SK_{CC}$  jeweils über den anspruchsgemäßen Grenzkurven für den  $SK_{CC}$  in Abhängigkeit von der  $UFR_{Alb}$ .

Zum Vergleich wurden analog zu den Beispielen 3 a bis h Hohlfasermembranen mit Innenfüllungen hergestellt, die kein Rohagit S hv enthielten. Für den Bereich der Ultrafiltrationsrate, der einer konventionellen Low-Flux Hemodialyse zuzuordnen wäre, d.h. im Bereich  $UFR_{Alb}$  von ca. 4 bis unterhalb ca. 15 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) wurden bei jeweils einem  $SK_{Alb}$  von 0,001  $SK_{CC}$  im Bereich zwischen 0,050 und 0,250 erhalten. Für Membranen, die z.B. in der konventionellen Hemodiafiltration mit geringen Austauschvolumina Verwendung finden würden, d.h. mit einer  $UFR_{Alb}$  im Bereich vom ca. 15 bis ca. 23,5 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg), wurden bei  $SK_{Alb}$  von 0,001  $SK_{CC}$  im Bereich zwischen 0,25 bis 0,5 ermittelt.

#### Vergleichsbeispiel 4

Zur Herstellung einer homogenen Spinnlösung wurden 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser bei einer Temperatur von ca. 60 °C intensiv gerührt. Die resultierende Lösung wurde entgast, filtriert und dem Ringspalt einer auf 45 °C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Zur Ausbildung von Lumen und Trennschicht wurde durch die Düsenadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung aus 44 Gewichtsteilen NMP und 56 Gewichtsteilen Wasser gefördert. Der ausgeformte Hohlfa den wurde nach Austritt aus der Düse durch einen Klimakanal (Klima: 55 °C; 70 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf 58 °C temperierten Wasserbad ausgefällt. Nach Waschen mit 90°C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,03 mm.

**Beispiel 4**

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 4 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass die Innenfüllung aus 43,87 Gewichtsteilen NMP, 55,88 Gewichtsteilen Wasser sowie einem Zusatz von 0,25 Gewichtsteilen Styleze 2000 bestand.

In Tabelle 4 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{Alb}$  und  $SK_{CC}$  der Membranen von Vergleichsbeispiel 4 und Beispiel 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 4	-	12,28	0,003	0,129
Beispiel 4	0,25 Gew.-% Styleze 2000	11,04	0,002	0,784

**Vergleichsbeispiel 5**

Aus 19,0 Gew.-% Polysulfon (Ultrason S 6010, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 65,87 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 1,83 Gew.-% Wasser wurde eine homogene Spinnlösung hergestellt. Hierzu wurde das Polysulfon zunächst im überwiegenden Teil des NMP bei einer Temperatur von 70°C eingerührt und anschließend bei einer Temperatur von 90°C homogen gelöst. Danach wurde das PVP K30 unter Rühren zugegeben und ebenfalls gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf 50°C abgekühlt, und anschließend wurden das Wasser sowie die restliche Menge NMP zugegeben. Die so erhaltene homogene Lösung wurde entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 40 °C temperiert war. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 60 Gewichtsteilen NMP

und 40 Gewichtsteilen Wasser bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50 °C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und Fällbad mit auf 70 °C temperiertem Wasser ausgefällt und fixiert sowie anschließend gewaschen und getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumen-durchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

### Beispiel 5

Es wurde eine Polysulfon-Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 5 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wird zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 5 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 5 und aus Beispiel 5 zusammengefasst.

Tabelle 5

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 5	-	12,9	0,017	0,470
Beispiel 5	0,5 Gew.-% ACP 1005	17,7	0,003	0,890

**Vergleichsbeispiel 6**

Es wurde eine homogene Spinnlösung aus 19,0 Gew.-% Polyphenylensulfon (Radel R 5000 NT, Fa. Solvay), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 64,32 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 3,38 Gew.-% Wasser hergestellt. Hierzu wurde das Polyphenylensulfon zunächst im überwiegenden Teil des NMP bei einer Temperatur von 70°C eingerührt und anschließend bei 90°C homogen gelöst. Danach das PVP K30 unter Rühren zugegeben und ebenfalls gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf 50°C abgekühlt, und anschließend wurden das Wasser sowie die restliche Menge NMP zugegeben. Die so erhaltene homogene Lösung wurde entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45 °C temperiert war. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 63 Gewichtsteilen NMP und 37 Gewichtsteilen Wasser bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50 °C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf 70 °C temperierten Fällbad mit Wasser ausgefällt. Nach Waschen mit 90°C warmem Wasser und Trocknen resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumen-durchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm. Die Eigenschaften der so erhaltenen Hohlfasermembran sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

**Beispiel 6**

Es wurde eine Polyphenylensulfon -Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 6 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 6 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  dieser Hohlfasermembranen zusammengefasst.

Tabelle 6

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 6	–	20,7	0,012	0,640
Beispiel 6	0,5 Gew.-% ACP 1005	20,6	0,003	0,930

## Dialysemembran mit verbesserter Mittelmolekülf Entfernung

---

### Patentansprüche:

1. Hydrophile, mit Wasser benetzbare, ein synthetisches erstes Polymer umfassende semipermeable Hohlfasermembran zur Blutreinigung, wobei die Hohlfasermembran über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur und an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2 µm Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt sowie eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran ohne Zusätze, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, und nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 aufweist in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C, für den die Beziehung gilt

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25.$$

2. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C aufweist, der die Beziehung

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,12$$

erfüllt.

3. Hohlfasermembran nach einem oder beiden der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie des Weiteren ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
4. Hohlfasermembran nach einem oder beiden der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische erste Polymer ein hydrophobes erstes Polymer ist und die Hohlfasermembran des Weiteren ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
5. Hohlfasermembran nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid oder ein Copolymer oder eine Modifikationen dieser Polymere oder eine Mischung dieser Polymere ist.
6. Hohlfasermembran nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein Polysulfon oder ein Polyethersulfon ist.
7. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile zweite Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder eine Modifikation oder ein Copolymer dieser Polymere ist.
8. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Stützschrift von der Trennschrift ausgehend über im wesentlichen die gesamte Wand der Hohlfasermembran erstreckt, eine schwammartige Struktur aufweist und die frei von Fingerporen ist.



9. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 aufweist.
10. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass in der Trennschicht ein Polyelektrolyt mit negativen Festladungen physikalisch gebunden ist.
11. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 10 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg).
12. Verfahren zur Herstellung hydrophilen, mit Wasser benetzbaren semipermeablen Hohlfasermembran gemäß Anspruch 1, wobei das Verfahren die Schritte umfasst
  - a. Herstellung einer homogenen Spinnlösung umfassend 12 bis 30 Gew.-% eines synthetischen ersten Polymers sowie gegebenenfalls weitere Additive in einem Lösemittelsystem,
  - b. Extrusion der Spinnlösung durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden,
  - c. Extrusion einer Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse, wobei die Innenfüllung ein Koagulationsmedium für das synthetische erste Polymer ist, welches ein Lösemittel sowie ein Nichtlösemittel für das synthetische erste Polymer umfasst,
  - d. Inkontaktbringen der Innenfüllung mit der Innenseite des Hohlfadens zur Auslösung der Koagulation im Inneren des Hohlfadens und zur Ausbildung einer Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens und der Membranzstruktur,

- e. Hindurchleiten des Hohlfadens durch ein Koagulationsbad, um gegebenenfalls die Ausbildung der Membranstruktur zu vervollständigen und um die Membranstruktur zu fixieren,
- f. Extraktion der so gebildeten Hohlfasermembran zur Entfernung des Lösemittelsystems sowie löslicher Substanzen,
- g. Trocknung der Hohlfasermembran,

dadurch gekennzeichnet, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält, wodurch eine Hohlfasermembran mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 5 bis 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) und einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 in Verbindung mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C erhalten wird, für den die Beziehung

$$SK_{CC} \geq 5 \cdot 10^{-5} \cdot UFR_{Alb}^3 - 0,004 \cdot UFR_{Alb}^2 + 0,1081 \cdot UFR_{Alb} - 0,25$$

gilt.

- 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Spinnlösung des Weiteren 0,1 bis 30 Gew.-% eines zweiten hydrophilen Polymers umfasst.
- 14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische erste Polymer ein hydrophobes erstes Polymer ist und die Spinnlösung des Weiteren 0,1 bis 30 Gew.-% eines zweiten hydrophilen Polymers umfasst.
- 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass als erstes hydrophobes Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid, ein Copolymer, eine Modifikation dieser Polymere oder eine Mischung dieser Polymere eingesetzt wird.
- 16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als zweites hydrophiles Polymer Polyvinylpyrrolidon, Po-

lyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder eine Modifikation oder ein Copolymer dieser Polymere eingesetzt wird.

17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittelsystem ein polares aprotisches Lösemittel umfasst.
18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyelektrolyt ausgewählt ist aus der Gruppe der Polyphosphorsäuren, der Polysulfonsäuren oder der Polycarbonsäuren.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Polycarbonsäuren Homo- oder Copolymere der Acrylsäure sind.
20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil des Polyelektrolyten 0,01 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung, ist.

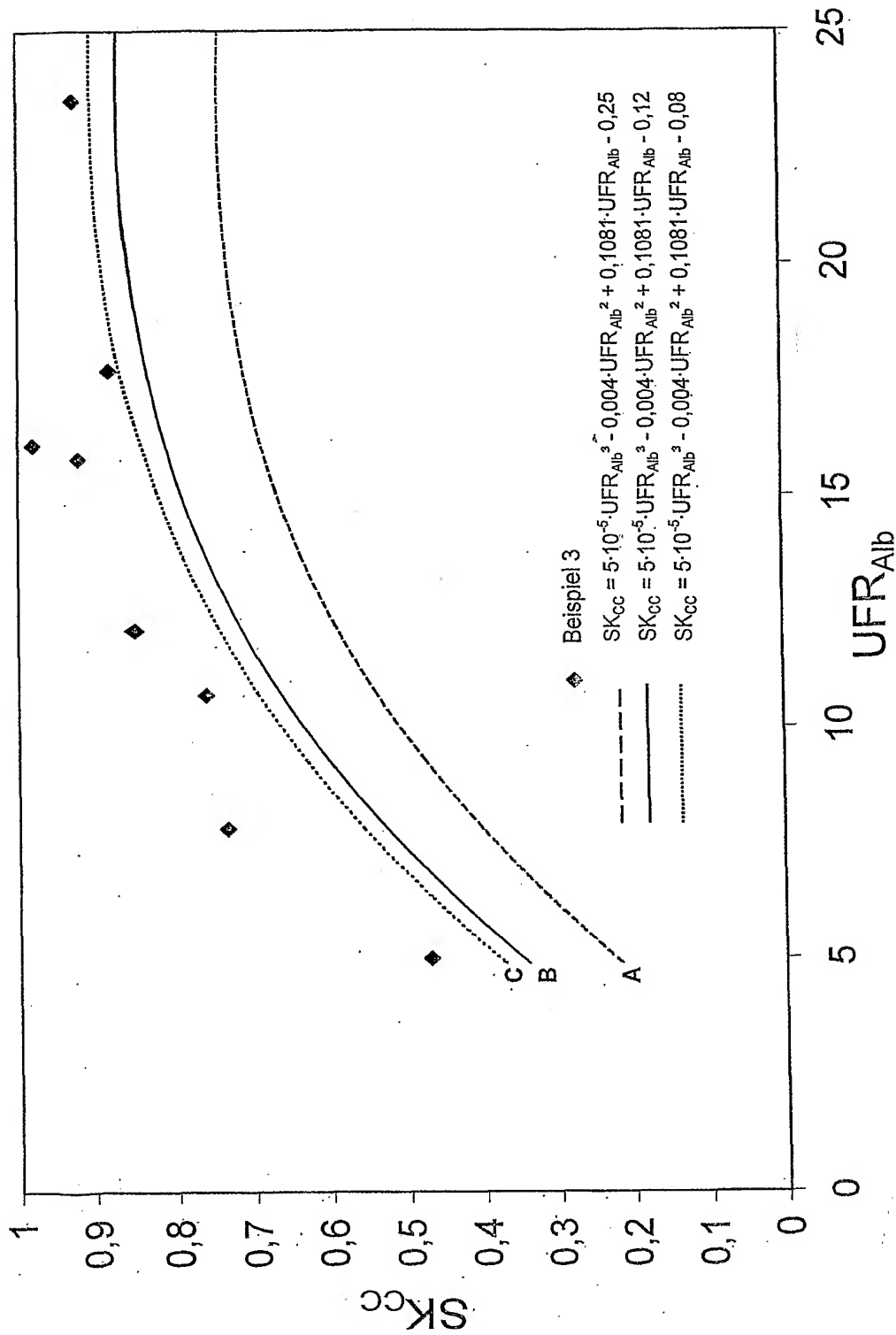


Fig. 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2005/001483

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01D71/68 A61M1/16 B01D67/00 B01D69/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01D A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 290 448 A (SLUMA ET AL) 1 March 1994 (1994-03-01) claim 1; figures 2,3; examples 2,3 -----	1,3,4,8, 9,11
X	US 5 505 859 A (DUNWEG ET AL) 9 April 1996 (1996-04-09) examples 3,5 -----	1-4,8
A	US 5 683 584 A (WENTHOLD ET AL) 4 November 1997 (1997-11-04) column 37, line 34 - line 67; claim 9 -----	1,2,9,11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 329 (C-0963), 17 July 1992 (1992-07-17) & JP 04 094727 A (NITTO DENKO CORP), 26 March 1992 (1992-03-26) abstract ----- -/--	1,3-7, 10,12, 15-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2005

Date of mailing of the international search report

08/06/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goers, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interi al Application No  
PCT/EP2005/001483

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 246 582 A (SLUMA ET AL) 21 September 1993 (1993-09-21) column 1, line 42 - line 58; examples 2,3 -----	1-9, 11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001483

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5290448	A	01-03-1994	DE 59208178 D1 EP 0547471 A1 JP 6114249 A	17-04-1997 23-06-1993 26-04-1994
US 5505859	A	09-04-1996	DE 59205365 D1 WO 9303829 A1 EP 0600932 A1 ES 2083757 T3 JP 6509746 T	28-03-1996 04-03-1993 15-06-1994 16-04-1996 02-11-1994
US 5683584	A	04-11-1997	US 5762798 A AU 676448 B2 AU 4447396 A AU 668268 B2 AU 5584294 A CA 2143863 A1 EP 0663853 A1 FI 951646 A HU 70894 A2 JP 2887527 B2 JP 7507494 T NO 951343 A PL 308302 A1 WO 9407594 A2 US RE36914 E US 5605627 A AR 245961 A1 AT 132766 T AU 658885 B2 AU 1767592 A BR 9205869 A CA 2106482 A1 DE 69207587 D1 DE 69207587 T2 EP 0579749 A1 ES 2085014 T3 JP 2941944 B2 JP 5507328 T MX 9201654 A1 RU 2086296 C1 WO 9218224 A1 AU 4279093 A CA 2136006 A1 EP 0647156 A1 JP 2818975 B2 JP 7504615 T WO 9400222 A1	09-06-1998 06-03-1997 23-05-1996 26-04-1996 26-04-1994 14-04-1994 26-07-1995 06-04-1995 28-11-1995 26-04-1999 24-08-1995 07-04-1995 24-07-1995 14-04-1994 17-10-2000 25-02-1997 30-03-1994 15-01-1996 04-05-1995 17-11-1992 01-03-1995 13-10-1992 22-02-1996 23-05-1996 26-01-1994 16-05-1996 30-08-1999 21-10-1993 01-10-1992 10-08-1997 29-10-1992 24-01-1994 06-01-1994 12-04-1995 30-10-1998 25-05-1995 06-01-1994
JP 04094727	A	26-03-1992	JP 2855233 B2	10-02-1999
US 5246582	A	21-09-1993	DE 4112508 A1 AT 138287 T DE 59206338 D1 EP 0509415 A1 ES 2087335 T3 JP 5131125 A	22-10-1992 15-06-1996 27-06-1996 21-10-1992 16-07-1996 28-05-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter:   
 les Aktenzeichen  
 PCT/EP2005/001483

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01D71/68 A61M1/16 B01D67/00 B01D69/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )

IPK 7 B01D A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 290 448 A (SLUMA ET AL) 1. März 1994 (1994-03-01) Anspruch 1; Abbildungen 2,3; Beispiele 2,3 -----	1,3,4,8, 9,11
X	US 5 505 859 A (DUNWEG ET AL) 9. April 1996 (1996-04-09) Beispiele 3,5 -----	1-4,8
A	US 5 683 584 A (WENTHOLD ET AL) 4. November 1997 (1997-11-04) Spalte 37, Zeile 34 - Zeile 67; Anspruch 9 -----	1,2,9,11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 016, Nr. 329 (C-0963), 17. Juli 1992 (1992-07-17) & JP 04 094727 A (NITTO DENKO CORP), 26. März 1992 (1992-03-26) Zusammenfassung ----- -/-	1,3-7, 10,12, 15-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/06/2005


Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goers, B



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter  ales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/001483

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 5 246 582 A (SLUMA ET AL)  21. September 1993 (1993-09-21)  Spalte 1, Zeile 42 – Zeile 58; Beispiele  2,3</p> <p>-----</p>	1-9, 11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter 35 Aktenzeichen  
PCT/EP2005/001483

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5290448	A	01-03-1994	DE 59208178 D1 EP 0547471 A1 JP 6114249 A	17-04-1997 23-06-1993 26-04-1994
US 5505859	A	09-04-1996	DE 59205365 D1 WO 9303829 A1 EP 0600932 A1 ES 2083757 T3 JP 6509746 T	28-03-1996 04-03-1993 15-06-1994 16-04-1996 02-11-1994
US 5683584	A	04-11-1997	US 5762798 A AU 676448 B2 AU 4447396 A AU 668268 B2 AU 5584294 A CA 2143863 A1 EP 0663853 A1 FI 951646 A HU 70894 A2 JP 2887527 B2 JP 7507494 T NO 951343 A PL 308302 A1 WO 9407594 A2 US RE36914 E US 5605627 A AR 245961 A1 AT 132766 T AU 658885 B2 AU 1767592 A BR 9205869 A CA 2106482 A1 DE 69207587 D1 DE 69207587 T2 EP 0579749 A1 ES 2085014 T3 JP 2941944 B2 JP 5507328 T MX 9201654 A1 RU 2086296 C1 WO 9218224 A1 AU 4279093 A CA 2136006 A1 EP 0647156 A1 JP 2818975 B2 JP 7504615 T WO 9400222 A1	09-06-1998 06-03-1997 23-05-1996 26-04-1996 26-04-1994 14-04-1994 26-07-1995 06-04-1995 28-11-1995 26-04-1999 24-08-1995 07-04-1995 24-07-1995 14-04-1994 17-10-2000 25-02-1997 30-03-1994 15-01-1996 04-05-1995 17-11-1992 01-03-1995 13-10-1992 22-02-1996 23-05-1996 26-01-1994 16-05-1996 30-08-1999 21-10-1993 01-10-1992 10-08-1997 29-10-1992 24-01-1994 06-01-1994 12-04-1995 30-10-1998 25-05-1995 06-01-1994
JP 04094727	A	26-03-1992	JP 2855233 B2	10-02-1999
US 5246582	A	21-09-1993	DE 4112508 A1 AT 138287 T DE 59206338 D1 EP 0509415 A1 ES 2087335 T3 JP 5131125 A	22-10-1992 15-06-1996 27-06-1996 21-10-1992 16-07-1996 28-05-1993